

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.099:582.776.6

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.59>

С. В. Шевчук

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАВЫ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Представлены результаты токсикологического эксперимента изучения безопасности экстрактов травы кипрея узколистного. Установлено отсутствие достоверных отрицательных изменений, структурных и функциональных нарушений в соответствии с критериями оценки вредности и опасности токсического действия исследуемого сырья. Надлежащей лабораторной практики. Достоверные отличия некоторых гематологических показателей в подопытной группе животных, где для изучения была выбрана доза извлечения травы кипрея узколистного 800 мг/кг массы животного, по отношению к контрольной не являются диагностически значимыми и находятся в пределах колебаний физиологических норм для данного вида животных. Установлено, что извлечения в дозах 200, 500 и 800 мг/кг (по сухому остатку) при многократном пероральном введении в течение 28 дней не вызывают обнаруживаемых токсических эффектов.

Ключевые слова: кипрей узколистный, общетоксическое действие, подострая токсичность.

ВВЕДЕНИЕ

В современной фитофармакологии остается актуальным поиск новых лекарственных средств на растительной основе, что связано с рядом преимуществ, основным из которых является низкая токсичность лекарственного растительного сырья [1].

В этом отношении перспективным объектом исследования является трава кипрея узколистного (*Epilobium angustifolium* L.), которая издавна используется в народной медицине как противовоспалительное, антиоксидантное и общеукрепляющее средство [2].

Цель исследования – изучение влияния экстрактов травы кипрея узколистного в ходе токсикологического эксперимента при ежедневном 28-дневном интрагастральном введении крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приготовление исследуемых извлечений осуществляли с использованием травы кипрея узколистного, заготовленной

в различных областях Республики Беларусь (средняя проба). Сушку сырья проводили естественным воздушно-теневым способом.

Учитывая накопленный опыт практического применения травы кипрея узколистного и отсутствие сведений об общетоксическом действии в малых (терапевтических) дозах, для эксперимента выбраны дозы 200, 500, 800 мг/кг (по сухому остатку), способные оказывать максимально выраженный эффект, вызывать интоксикацию и частичную гибель животных. Для проведения исследований из травы кипрея узколистного готовили отвар согласно статье «Настои и отвары» Государственной фармакопеи Республики Беларусь [3].

Все процедуры и опыты проводили в соответствии с существующими требованиями Надлежащей лабораторной практики и общепринятыми рекомендациями для проведения данного вида исследований [4, 5]. Влияние ежедневного интрагастрального введения извлечений на организм животных оценивали в ходе токсикологического эксперимента в течение 28 дней. Сроки эксперимента были определены

с учетом предполагаемой длительности применения лекарственного средства у человека. Для изучения подострой токсичности были сформированы опытные и контрольные группы крыс обоего пола. В эксперимент включали здоровых грызунов, прошедших 14-дневный карантин,

число животных в группе составляло 10 особей. В качестве отрицательного контроля использовали растворитель – воду очищенную.

Экспериментальная программа токсикологического исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Экспериментальная программа токсикологического исследования извлечения из травы кипрея узколистного при ежедневном 28-дневном интрагастральном введении

Показатель	Сутки
Регистрация общего состояния животных, потребления воды и пищи	ежедневно
Взвешивание	До начала эксперимента, 14-е и 29-е* сутки
Физиологические исследования	28-е сутки
Гематологические исследования	29-е сутки
Биохимические исследования	29-е сутки
Анализ мочи	28-е сутки
Макроскопическое описание и гистологические исследования внутренних органов	29-е сутки

Примечание: *На 29-е сутки осуществляли вывод животных из эксперимента путем цервикальной дислокации.

При проведении физиологических исследований анализировали следующие аспекты нормального и аномального поведения животных: сон, лежание, вертикальная активность, горизонтальная активность, груминг, другие виды активности (сидение, потягивание, отдельные движения лап и головы). Эмоциональную реактивность крыс определяли по количеству актов дефекации, мочеиспускания и груминга.

Оценку способности центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы определяли по факту отдергивания задней лапы от подведенного электрода при равномерном увеличении подаваемого электрического импульса (суммационно-пороговый показатель (СПП)).

Нефротропный эффект исследуемых экстрактов оценивали на 28-е сутки эксперимента по результатам исследования мочи общепринятыми лабораторными методами.

Изучены гематологические показатели периферической крови: количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, средний объем эритроцитов, гемоглобина, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемогло-

бина в эритроците, гематокрит.

Определены следующие показатели биохимии крови: общий белок, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), холестерол, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности, триглицериды, билирубин, глюкоза, железо.

По завершению эксперимента проводилось взвешивание, макроскопическое и гистологическое изучение внутренних органов (сердце, печень, почки, селезенка и надпочечники).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что ежедневное введение извлечения из травы кипрея узколистного в дозах 200, 500 и 800 мг/кг на протяжении 28 дней не вызывало случаев гибели животных.

На 2-ой день от начала введения и в последующие дни эксперимента были отмечены видимые изменения в поведении животных обоих полов опытных групп (доза 800,0 мг/кг извлечения из травы кипрея узколистного): снижение двигательной активности, повышенная сонливость, пониженная реакция на прикосновение.

Масса животных в опытных группах находилась в пределах физиологической нормы. За период наблюдения прирост

массы тела крыс достоверно не отличался от показателей контрольных групп (таблица 2).

Таблица 2. – Изменение массы тела крыс в подостром эксперименте при введении извлечения из травы кипрея узколистного

Группы сравнения, дозы		Масса тела животных, г			Прирост массы тела, г	
		до начала эксперимента	на 14-е сутки эксперимента	на 28-е сутки эксперимента	за 14 суток эксперимента	за 28 суток эксперимента
Контроль (n=10)	♂	186,70±3,60	204,20±3,61	223,20±4,60	17,50±1,15	36,50±2,91
	♀	183,10±4,29	199,20±3,78	216,30±3,72	16,10±1,22	33,20±1,05
Опытная, 200,0 мг/кг (n=10)	♂	184,80±3,58	202,90±3,19	222,20±2,95	18,10±2,08	37,40±2,82
	♀	185,30±3,80	201,90±3,72	219,40±3,70	16,60±1,10	34,10±1,59
Опытная, 500,0 мг/кг (n=10)	♂	185,10±4,26	203,10±4,43	221,60±5,04	18,00±1,85	36,50±2,62
	♀	185,80±4,12	202,70±4,58	220,80±3,90	16,90±1,19	35,00±2,11
Опытная, 800,0 мг/кг (n=10)	♂	185,90±5,16	202,90±4,18	222,40±3,90	17,00±2,17	36,50±2,76
	♀	184,60±3,83	203,70±2,99	221,30±3,21	19,10±2,31	36,70±3,25

Достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Ежедневный мониторинг потребления пищи и воды животными опытных групп показал отсутствие нарушения аппетита на фоне введения экстрактов травы кипрея узколистного.

На протяжении всего периода наблюдения не зафиксировано изменений в общем состоянии животных экспериментальных групп, за исключением седативного эффекта у животных обоих полов, получавших извлечение из травы кипрея узколистного в дозе 800,0 мг/кг.

Физиологические исследования. Исследование ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле» показало, что некоторые регистрируемые формы поведения обоих полов опытных групп (доза 800,0 мг/кг) имели достоверные отличия от соответствующих форм поведения в контрольных группах (таблица 3). Поведенческие показатели в группах, где для изучения выбраны дозы 200 и 500 мг/кг, не имели достоверных отличий от показателей контрольной группы. Патологических изменений (сон, лежание, сидение, нехарактерные движения лап) в поведении животных всех исследуемых групп не наблюдали. Показатели количества актов дефекации, мочеиспускания и груминга не имели отличий между группами.

Такие формы поведения, как количество пересеченных секторов, «норковый рефлекс» и количество вертикальных стоек у крыс, получавших водное извлечение

из травы кипрея узколистного в дозе 800,0 мг/кг, были ниже, чем у животных контрольных групп.

Показатель СПП не имел отличий между группами. Необходимо отметить некоторое снижение данного показателя при ежедневном воздействии исследуемых экстрактов, что свидетельствует о повышении порога возбудимости у животных опытных групп.

Функциональное состояние почек. Анализ внешних признаков мочи не выявил отличий в экспериментальных и контрольных группах. Определение относительной плотности и кислотности (pH) мочи также не показало достоверных отличий экспериментальных групп от групп, получавших воду очищенную в качестве отрицательного контроля.

Изменений лабораторных показателей функции почек (глюкоза, нитраты, билирубин, кетоновые тела) в моче крыс, получавших извлечение из травы кипрея узколистного в дозах 200, 500 и 800 мг/кг ежедневно в течение 28 суток, обнаружено не было.

Микроскопический анализ осадка мочи после центрифугирования не выявил колебаний содержания элементов органического (лейкоциты, эпителиальные клетки, эритроциты) и неорганического (кристаллы и аморфные соли) происхождения за пределы физиологической нормы у контрольных и экспериментальных групп.

Таблица 3. – Показатели ориентировочно-исследовательского поведения крыс в тесте «открытое поле» при пероральном введении извлечений из травы кипрея узколистного, Ме [25%; 75% квантили]

Группы сравнения, дозы		Показатели				
		Количество пересеченных секторов	«Норковый рефлекс»	Количество вертикальных стоек	Количество эпизодов груминга	СПП
Контроль (n=10)	♂	23,50 [19,00; 29,00]	6,00 [5,00; 7,00]	11,50 [10,00; 14,00]	1,50 [1,00; 2,00]	7,75 [6,30; 8,20]
	♀	26,50 [22,0; 31,00]	5,50 [5,00; 7,00]	12,50 [11,00; 15,00]	1,00 [1,00; 2,00]	8,30 [6,70; 8,70]
Опытная, 200,0 мг/кг (n=10)	♂	26,50 [22,00; 29,00]	6,50 [5,00; 7,00]	12,00 [10,00; 14,00]	1,50 [1,00; 2,00]	7,50 [6,70; 8,10]
	♀	24,50 [22,00; 30,00]	6,00 [5,00; 7,00]	13,50 [12,00; 16,00]	1,50 [1,00; 2,00]	7,05 [6,25; 7,80]
Опытная, 500,0 мг/кг (n=10)	♂	23,50 [20,00; 27,00]	6,50 [6,00; 8,00]	11,50 [10,00; 13,00]	1,50 [1,00; 2,00]	6,85 [6,50; 7,80]
	♀	22,00 [20,00; 26,00]	5,00 [5,00; 7,00]	13,50 [12,00; 14,00]	1,00 [1,00; 2,00]	6,80 [6,35; 7,80]
Опытная, 800,0 мг/кг (n=10)	♂	12,70 [11,00; 15,00] p=0,0004	3,50 [2,00; 4,00] p=0,0025	5,50 [5,00; 7,00] p=0,0003	1,00 [1,00; 2,00]	6,25 [5,80; 7,20]
	♀	13,50 [12,00; 15,00] p=0,0002	3,00 [2,00; 4,00] p=0,0007	7,00 [6,00; 7,00] p=0,0002	1,00 [0,00; 1,00]	6,85 [6,20; 7,70]
Достоверность различий между группами при p < 0,05						

Таким образом, результаты общего анализа мочи с микроскопией осадка подтверждают отсутствие токсического влияния исследуемых экстрактов травы кипрея узколистного при интрагастральном введении крысам в течение 28 суток. Анализируемые показатели экспериментальных групп не отличались от таковых в группах контроля.

Гематологические показатели периферической крови. У крыс группы контроля и опыта к концу эксперимента анализируемые показатели крови не выходили за пределы физиологических норм для данного вида животных. Однако наблюдалось достоверное снижение эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, увеличение показателя относительной ширины распределения эритроцитов по объёму в экспериментальной группе, где для изучения выбрана доза 800 мг/кг, относительно контроля. Выявленные изменения могут быть свидетельством развивающейся в результате воздействия высокой дозы экстракта анемии.

Также наблюдалось достоверное увеличение тромбоцитов и тромбокрита в опытной группе (800 мг/кг), что можно рассматривать как негативный эффект воздействия.

Отсутствие сопутствующих биохимических нарушений сыворотки крови и мочи и клинических проявлений, характерных для анемии, не позволяет рассматривать выявленные эффекты как явное развитие патологического процесса.

Достоверные отличия гематологических показателей в подопытной группе животных по отношению к контрольным не являются диагностически значимыми (несмотря на наличие статистически значимых различий) и находятся в пределах колебаний физиологических норм для данного вида животных.

Биохимические показатели крови. В экспериментальной группе крыс-самцов, где для изучения выбрана доза 800 мг/кг, наблюдали статистически достоверное снижение содержания в сыворотке крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности по сравнению с контролем (таблица 4). Данный антиатерогенный эффект кипрея узколистного может быть вызван присутствием фитостеролов [6]. По другим изученным показателям изменений выявлено не было.

При этом значения анализируемых биохимических показателей в группах опыта и контроля укладывались в пределы

Таблица 4. – Биохимические показатели крови крыс-самцов при многократном внутрижелудочном введении извлечения из травы кипрея узколистного в дозе 800,0 мг/кг, Ме [25%; 75% квантили]

Показатели, единицы измерения	Экспериментальные группы	
	Контроль, самцы (n=10)	Опытная, 800 мг/кг, самцы (n=10)
Общий белок, г/л	50,02 [46,51; 55,67]	45,95 [38,25; 51,89] p = 0,09
Мочевина, ммоль/л	7,70 [7,13; 8,11]	7,76 [7,50; 8,11] p = 0,71
Креатинин, мкмоль/л	53,93 [52,34; 54,72]	56,65 [55,78; 57,16] p = 0,71
АЛТ, Ед/л	66,12 [52,60; 78,30]	78,80 [69,00; 82,60] p = 0,08
АСТ, Ед/л	153,59 [142,70; 167,59]	170,20 [148,60; 177,60] p = 0,16
Холестерол, ммоль/л	1,99 [1,89; 2,04]	1,02 [0,90; 1,18] p = 0,0002
ЛПВП, ммоль/л	0,83 [0,81; 0,85]	0,81 [0,74; 0,82] p = 0,06
ЛПНП, ммоль/л	0,94 [0,85; 1,01]	0,20 [0,10; 0,26] p = 0,0002
Триглицериды, ммоль/л	0,48 [0,43; 0,52]	0,43 [0,37; 0,48] p = 0,2
Билирубин общий, мкмоль/л	10,57 [9,60; 11,54]	10,49 [9,62; 11,60] p = 0,91
Глюкоза, ммоль/л	4,47 [3,72; 5,11]	5,04 [4,29; 5,58] p = 0,10
Железо, мкмоль/л	20,75 [19,87; 22,76]	22,27 [19,40; 24,80] p = 0,33
Достоверность различий между группами при p < 0,05		

физиологической нормы для данного вида животных. Извлечения из травы кипрея узколистного не вызывали изменений биохимических показателей крови, свидетельствующих о его токсическом действии на организм.

Макроскопическое исследование состояния внутренних органов и определение относительных коэффициентов массы (ОКМ). Признаков отрицательного влияния вводимых экстрактов обнаружено не было. Величины ОКМ групп контроля и опыта не имели значимых различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты изучения влияния извлечения из травы кипрея узколистного в дозах 200, 500 и 800 мг/кг в ходе токсикологического эксперимента при ежедневном 28-дневном интрагастральном введении крысам обоих полов показывали отсутствие достоверных отрицательных изменений, структурных и функциональных нарушений в соответствии с критериями оценки вредности и опасности токсического действия исследуемого сырья Належащей лабораторной практики.

Отмечен выраженный седативный эффект извлечения из травы кипрея узколистного в дозе 800 мг/кг, также выявлено повышение порога возбудимости и снижение двигательной активности. Не обнаружено признаков нарушений функциональ-

ного и физиологического состояния организма животных по показателям ориентировочно-исследовательского поведения, общего анализа крови и мочи, биохимии крови, состояния внутренних органов. Достоверные отличия некоторых гематологических показателей в подопытной группе животных (800 мг/кг) по отношению к контрольным не являются диагностически значимыми и находятся в пределах колебаний физиологических норм для данного вида животных. Обнаруженный эффект снижения содержания в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина может быть вызван присутствием фитостеролов в траве кипрея узколистного.

В результате исследования подострой токсичности установлено, что извлечение из травы кипрея узколистного не вызывало гибели животных и не оказывало общетоксического действия.

SUMMARY

S. V. Shevchuk
STUDYING GENERAL TOXIC EFFECT
OF *EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM* L.

The results of the toxicological experiment on extracts from *Epilobium angustifolium* L. herb are presented. Absence of reliable negative changes, structural and functional disorders was established in accordance with the criteria for assessing the

harmfulness and danger of toxic effect of the raw materials studied in Good Laboratory Practice (GLP). Significant differences in some hematological parameters in the experimental group of animals where the dose of *Epilobium angustifolium* extract making 800 mg/kg of animal weight was chosen for study compared to the control one are not diagnostically significant and are within the fluctuations of physiological norms for the animals species given. It was found that the extracts in doses of 200, 500 and 800 mg/kg (by dry residue) in repeated oral administration for 28 days do not cause detectable toxic effects.

Keywords: *Epilobium angustifolium* L., general toxic effect, subacute toxicity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перспективы использования фито-препаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинич. фармаколог. и лекарств. терапии. – 2017. – № 2. – С. 56–63.

2. Кароматов, И. Д. Кипрей узколистый, Иван-чай / И. Д. Кароматов, Н. И. Тураева // Биология и интегративная медицина. – 2016. – № 6. – С. 160–169.

3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.

4. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 2008-05-01. – Минск: М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2008 – 39 с.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / ред. А. Н. Миронов. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

6. Influence of *Epilobium angustifolium* extract on 5 α -reductase type 2 and MAPK3 kinase gene expression in rats prostates / R. Kujawski [et al.] // *Herba Polonica*. – 2013. – Vol. 59, N 4.

REFERENCES

1. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapol'skii VP, Iatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology. *Obzory poklinich farmakolog i lekarstv terapii*. 2017;(2):56-63. doi: 10.17816/RCF15256-63. (In Russ.)

2. Karomatov ID, Turaeva NI. Narrow-leaved fireweed, Ivan-tea. *Biologiya i integrativnaia meditsina*. 2016;(6):160-69. (In Russ.)

3. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. *Molodechno, RB: Pobeda*; 2016. 1368 s. (In Russ.)

4. Good laboratory practice: ТКП 125-2008 (02040). Vved 2008-05-01. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2008. 39 s. (In Russ.)

5. Mironov AN, redactor. Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines. Ch. 1. Moskva, RF: Grifi K; 2012. 944 s. (In Russ.)

6. Kujawski R, Bartkowiak-Wieczorek J, Karasiewicz M, Bogacz A, Mikolajczak P, Czerny B et al. Influence of *Epilobium angustifolium* extract on 5 α -reductase type 2 and MAPK3 kinase gene expression in rats prostates. *Herba Polonica*. 2013;59(4). doi: 10.2478/hepo-2013-0025

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра организации фармации,
тел. +375293878726,
e-mail: sheuchuksv@gmail.com,
Шевчук С. В.

Поступила 10.03.2021 г.